

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

✓ Select All

✗ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Format

Display Selected

Free

1. 2/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003667861

WPI Acc No: 1983-27833K/198312

XRAM Acc No: C83-027275

10-Substd.-camptothecin derivs. - useful as antitumour
agents with low toxicity

Patent Assignee: YAKULT HONSHA KK (HONS)

Inventor: MIYASAKA T; MUTAI M; NOKATA K; SAWADA S

Number of Countries: 013 Number of Patents: 017

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 74256	A	19830316	EP 82304649	A	19820903	198312 B
JP 58039683	A	19830308	JP 81138410	A	19810904	198315
JP 58039684	A	19830308	JP 81138411	A	19810904	198315
JP 58134095	A	19830810	JP 8216370	A	19820205	198338
JP 58152888	A	19830910	JP 8234094	A	19820305	198342
US 4473692	A	19840925	US 82413879	A	19820901	198441
US 4545880	A	19851008	US 84632039	A	19840718	198543
EP 74256	B	19861120				198647
DE 3274351	G	19870108				198702
JP 87047193	B	19871006	JP 87212856	A	19870000	198743
JP 87047194	B	19871006				198743
JP 88006070	B	19880208				198809
JP 88006071	B	19880208				198809
JP 63072690	A	19880402				198819
CA 1246576	A	19881213				198903
JP 89011636	B	19890227				198912
BR 1100879	A3	19980519	BR 971100879	A3	19970514	199826

Priority Applications (No Type Date): JP 8234094 A 19820305; JP 81138410 A
19810904; JP 81138411 A 19810904; JP 8216370 A 19820205; JP 87212856 A
19870000

Cited Patents: 1. Jnl. Ref: DE 3026172

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 74256 A E 53

Designated States (Regional): BE CH DE FR GB IT LI NL SE

EP 74256 B E

Designated States (Regional): BE CH DE FR GB IT LI NL SE

BR 1100879 A3 C07D-487/02

Abstract (Basic): EP 74256 A

10-Substd.-camptothecin derivs. of formula (I) are new. (R1 is H, alkyl, OH, alkoxy or acyloxy; R2 is H, alkyl, aralkyl, CH2-OH, CH2-COOH or acyloxymethyl; R3 is XR4, NO2, NH2, alkylamino, acylamino or halogen; X is O or S; and R4 is H, alkyl or acyl. Provided that when R1 and R2 are both H, then R3 is not OH, OMe or O-COMe).

Cpds. (I) have antitumour activity (including carcinostatic activity) with low toxicity, and so they are useful in human and veterinary medicine; they are also intermediates for related cpds.

Title Terms: SUBSTITUTE; CAMPTOTHECIN; DERIVATIVE; USEFUL; ANTITUMOUR;

AGENT; LOW; TOXIC

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-487/02

International Patent Class (Additional): A61K-031/33; A61K-031/35;

A61K-031/475; B01J-019/12; C01D-491/22; C07D-491/22

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352); (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Display Selected	Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="checkbox"/> Print/Save Selected	Free
<input type="checkbox"/> Send Results		

© 2005 Dialog, a Thomson business

⑬ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公告

⑫ 特許公報(B2)

昭62-47193

⑨ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公告 昭和62年(1987)10月6日

C 07 D 491/22
A 61 K 31/47

ADU

発明の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 新規なカンプトテシン誘導体

⑯ 特 願 昭56-138410

⑰ 公 開 昭58-39683

⑱ 出 願 昭56(1981)9月4日

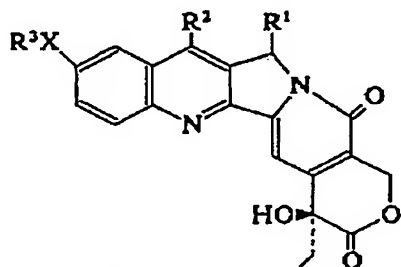
⑲ 昭58(1983)3月8日

⑳ 発 明 者	宮 坂 貞	横浜市緑区青葉台1丁目27番11号
㉑ 発 明 者	沢 田 誠 吾	東京都世田谷区奥沢5丁目26番12号
㉒ 発 明 者	野 方 健 一 郎	小金井市桜町2-7-24
㉓ 発 明 者	務 台 方 彦	東大和市清水4丁目988番地
㉔ 出 願 人	株式会社ヤクルト本社	東京都港区東新橋1丁目1番19号
㉕ 代 理 人	弁理士 南 孝 夫	
審 査 官	田 中 幸 重	

1

⑳ 特許請求の範囲

1 一般式

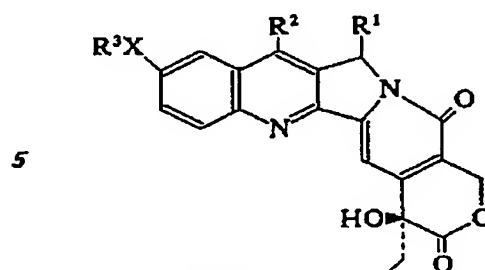


(式中R¹は水素原子、アルキル基、ヒドロキシル基、アルコキシル基又はアシロキシル基であり、R²は水素原子、アルキル基、アラルキル基、ヒドロキシメチル基またはアシロキシメチル基であり、R³は水素原子、アルキル基又はアシル基であり、Xは酸素原子又はイオウ原子である。ただし、R¹、R²がともに水素原子である場合は、R³Xは、-OH、-OCH₃、-OCOCH₃でないものとする)で表わされるカンプトテシン誘導体。

発明の詳細な説明

本発明は、新規なカンプトテシン誘導体に関する。更に詳しく言えば、本発明は、一般式

2



(式中R¹は水素原子、アルキル基、ヒドロキシル基、アルコキシル基又はアシロキシル基であり、R²は水素原子、アルキル基、アラルキル基、ヒドロキシメチル基またはアシロキシメチル基であり、R³は水素原子、アルキル基又はアシル基であり、Xは酸素原子又はイオウ原子である。ただし、R¹、R²がともに水素原子である場合は、R³Xは、-OH、-OCH₃、-OCOCH₃でないものとする)で表わされる新規なカンプトテシン誘導体に関する。

カンプトテシンは落葉喬木喜樹(Camptotheca acuminata Nyssaceae)等から抽出・単離されるアルカロイドで、強力な核酸合成阻害作用を有し、その作用は迅速かつ可逆性を示すことが特徴で、既存の制癌剤と交叉耐性を示さないという独特な作用機作をもつ抗腫瘍性物質であり、マウス白血病L1210、ラットウオーカー256肉腫など実験移植癌に対して、強力な制ガン効果を示すこと

次いで、これらのN-オキシド、すなわち、カ

实施例 1-2

10-[(カルボエトキシメチル) チオ] カンプトテシンの合成

カンプトテシン 1-オキシド (75mg, 0.206mmol) をエタノールを含まないクロロホルム (50ml) とジオキサン (50ml) に溶解し、これに、三フツ化ホウ素 (50μl) とチオグリコール酸エチル (5g) を加えて、40分間光照射する。反応混合物を減圧で濃縮し、次いで、水 (100ml) を加え、クロロホルム (100ml×3) で抽出する。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、
5 溶物を濾取し、乾燥し、シリカゲル・カラムクロマトグラフィ (2%-メタノール-クロロホルム) により精製すると、5-メチルカンプトテシン 5mg とともに標記の目的物 11mg (収率: 50.6%) が淡黄白色の結晶として得られる。

黄色針晶、m.p. 228-231 (dec.) (クロロホルム-u-ヘキサン)

NMR (in CDCl₃): 1.04 (3H, t, J = 7.8Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.90 (2H, q, J = 7.8Hz), 3.81 (2H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.3Hz), 5.28 (1H, d, J = 16.6Hz), 5.27 (2H, s), 5.75 (2H, d, J = 16.6Hz), 7.64 (1H, s), 7.70 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 9Hz), 8.26 (1H, br, s)

MS: m/e 466 [M⁺] (C₂₁H₂₂N₂O₆S = 466 として)

実施例 2-1

5-メチルカンプトテシン 1-オキシドの合成

5-メチルカンプトテシン (362mg, 1mmol) を酢酸 (25ml) に溶解し、これに 30% 過酸化水素 (2.5ml, 0.0245mol) を加え、65~70°C で 3 時間加熱する。反応混合物を減圧で約 1/5 容量まで濃縮し、これを氷水 (250ml) で希釈し、析出する黄橙色針晶を濾取し、減圧下 60°C で 6 時間乾燥すると、5-メチルカンプトテシン 1-オキシド、234mg が得られる (収率 62.0%) m.p. 226~ (dec.).

MS: m/e 378 [M⁺] (C₂₁H₁₈N₂O₅ = 378 として)

実施例 2-2

10-ヒドロキシ-5-メチルカンプトテシンの合成

5-メチルカンプトテシン 1-オキシド (27

mg, 0.0714mmol) をアセトニトリル (20ml)-ジオキサン (25ml)-水 (5ml) に溶解し、これに濃硫酸 (50μl) を加え 30 分間光照射する。反応混合物を減圧で濃縮し、水 (50ml) で希釈し、不溶物を濾取し、乾燥し、シリカゲル・カラムクロマトグラフィ (2%-メタノール-クロロホルム) により精製すると、5-メチルカンプトテシン 5mg とともに標記の目的物 11mg (収率: 50.6%) が淡黄白色の結晶として得られる。

10 NMR (in DMSO-d₆) δ: 0.87 (3H, t, J = 7Hz), 1.77 (3H, br d, J = 6Hz, C₅-CH₃), 1.84 (2H, q, J = 7Hz), 5.36 (2H, br s, C₁₇-H₂), 5.60 (1H, m, C₅-H), 6.43 (1H, br s, D₂O-exchangeable), 7.07 (2H, m, C₉-H and C₁₄-H), 7.14 (1H, d×d, J = 9Hz, 2Hz, C₁₁-H), 7.84 (1H, d, J = 9Hz, C₁₂-H), 8.41 (1H, br s, C₇-H), 10.34 (1H, s, D₂O-exchangeable).

20 MS: m/e 378 [M⁺] (C₂₁H₁₈N₂O₅ = 378 として)

実施例 3-1

5-メトキシカンプトテシン 1-オキシドの合成

25 5-メトキシカンプトテシン (190mg, 0.5mmol) を酢酸 (15ml) に溶解し、これに、30% 過酸化水素 (1.25ml, 0.0125mol) を加え、65~70°C で 3 時間攪拌する。反応混合物を減圧下約 1/4 容量まで濃縮し、これを氷水 (200ml) で希釈し、析出する黄橙色針晶を濾取し、減圧下 60°C で 6 時間乾燥すると、5-メトキシカンプトテシン 1-オキシド、145mg (収率: 73.6%) が得られる。m.p. 208° ~ (dec.)

35 NMR (in CDCl₃): 1.03 (3H, t, J = 7Hz), 1.92 (2H, q, J = 7Hz), 3.51, 3.66 (1.5H×2, s, s), 5.30 (1H, d, J = 16Hz), 5.59 (1H, d, J = 16Hz), 6.73, 6.85 (0.5H×2, s, s), 7.72-8.01 (4H, m), 8.24 (1H, s), 8.76 (1H, m)

40 MS: m/e 394 [M⁺] (C₂₁H₁₈N₂O₆ = 394 として)

実施例 3-2

10-ヒドロキシ-5-メトキシカンプトテシンの合成

5-メトキシカンブトテシン1-オキシド (98 mg, 0.248 mmol) をアセトニトリル (50 ml) - ジオキサン (50 ml) - 水 (5 ml) に溶解し、これに濃硫酸 (100 μ l) を加え、30分間光照射する。反応混合物を減圧で濃縮し、水 (100 ml) で希釈する。不溶物を濾取し、乾燥し、シリカゲル・カラムクロマトグラフィ (2% - メタノール・クロロホルム) により精製すると、5-メトキシカンブトテシン 7 mg とともに標記の目的物 23.5 mg (収率: 26.1%) が得られる。

NMR (in DMSO- d_6) δ : 0.87 (3H, t, J = 7 Hz), 1.83 (2H, q, J = 7 Hz), 3.46, 3.54 (1.5H \times 2, s, s, C_5 -OCH $_3$), 5.39 (2H, br s, C_{17} -H), 6.28 (1H, br s, D $_2$ O-exchangeable), 6.80, 6.86 (0.5H \times 2, s, s, C_9 -H), 7.02 (1H, d, J = 2 Hz, C_9 -H), 7.21 (1H, br s, C_{14} -H), 7.25 (1H, d, d, J = 9 Hz, 2 Hz, C_{11} -H), 7.90 (1H, d, J = 9 Hz, C_{12} -H), 8.48 (1H, br s, C_7 -H), 10.36 (1H, s, D $_2$ O-exchangeable)。

MS: m/e 394 [M^+] ($C_{21}H_{18}N_2O_6$ = 394として)

実施例 4-1

7-エチルカンブトテシン1-オキシドの合成

7-エチルカンブトテシン (1.00 g, 2.65 mmol) を酢酸 (300 ml) に溶解し、これに、30% - 過酸化水素 (7.5 ml, 0.0736 mmol) を加え、65~70° で3時間攪拌する。反応混合物を減圧下約1/4容量まで濃縮し、氷水 (500 ml) で希釈し、析出する黄橙色針晶を濾取し、減圧下に60°Cで6時間乾燥すると7-エチルカンブトテシン1-オキシド 808 mg (収率: 77.7%) が得られる。

m.p. 255° ~ (dec.)

NMR (in DMSO- d_6) δ : 0.87 (3H, t, J = 7 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7 Hz), 1.84 (2H, q, J = 7 Hz), 3.10 (2H, q, J = 7 Hz), 5.26 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.24 (1H, s, D $_2$ O-exchangeable), 7.80 (3H, m), 8.10 (1H, s), 8.35 (1H, m)

MS: m/e 392 [M^+] ($C_{22}H_{20}N_2O_5$ = 392として)

実施例 4-2

7-エチル-10-ヒドロキシカンブトテシンの

合成

7-エチルカンブトテシン1-オキシド (100 mg, 0.255 mmol) をアセトニトリル (65 ml) - ジオキサン (30 ml) - 水 (5 ml) に溶解し、これに、濃硫酸 (0.1 ml) を加え、25分間光照射する。反応混合物を減圧で濃縮し、水 (100 ml) を加え、クロロホルム (100 ml \times 3) で抽出する。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧で乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (2% - メタノール・クロロホルム) により精製すると、7-エチルカンブトテシン 12 mg とともに標記の目的化合物 43 mg (収率: 49.1%) が淡黄白色の結晶として得られる。m.p. 231° ~ (dec.) (EtOH)

NMR (in CDCl $_3$) δ : 0.98 (3H, t, J = 7 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7 Hz), 1.90 (2H, q, J = 7 Hz), 3.08 (2H, q, J = 7 Hz), 5.17 (2H, s), 5.23 (1H, d, J = 16 Hz), 5.54 (1H, d, J = 16 Hz), 7.34 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 9 Hz)

MS: m/e 392 [M^+] ($C_{22}H_{20}N_2O_5$ = 392として)

実施例 4-3

7-エチル-5・10-ジヒドロキシカンブトテシンの合成

7-エチル-10-ヒドロキシカンブトテシン (50 mg, 0.128 mmol) をDMF (20 ml) に溶解し、これに無水炭酸カリウム (150 mg) とヨウ素 (40 mg, 0.157 mmol) を加え室温で5時間攪拌する。その後、不溶物を濾過により除去し、濾液を乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製すると、標記の化合物 35 mg (67.0%) が得られる。

1 H-NMR (DMSO- d_6 中) δ ppm: 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.90 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.30 (2H, q, J = 7.5 Hz), 5.40 (2H, s), 6.50 (1H, s), 7.0-8.0 (6H, m), 10.30 (1H, s)。

MS: m/e 408 [M^+] ($C_{22}H_{20}N_2O_6$ = 408として)

実施例 4-4

7-エチル-10-ヒドロキシ-5-メトキシカンブトテシンの合成

7-エチル-5・10-ジヒドロキシカンブトテ

シン (20mg, 0.049mmol) をメタノール (30ml) に懸濁し濃硫酸 (0.5ml) を加え48時間攪拌する。その後溶媒を減圧留去し、残留物をクロロホルムに溶解し、水で洗滌する。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると標記の化合物 (18mg, 87.0%) が得られる。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 中) ppm: 1.00 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.25 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.95 (2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.40 (2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 4.00 (3H, s), 5.44 (2H, ABq), 6.80–8.10 (5H, m)。

MS: m/e : 422 M^+ ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 = 422$ として)

実施例 5

7-エチル-10-メトキシカンブトテシンの合成

7-エチルカンブトテシン 1-オキシド (100mg, 0.255mmol) をメタノール (50ml)–ジオキサン (50ml) に溶解し、これに、濃硫酸 (0.1ml) を加え、30分間光照射する。反応混合物を減圧で濃縮し、水 (100ml) で希釈、クロロホルム (100ml \times 3) で抽出し、クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧で乾固し、残留物をシリカゲル (5g) で脱色後高速液体クロマトグラフィー (RiChrosorb SI-60カラム、10%–アセトン–クロロホルム) により精製すると、18mgの7-エチルカンブトテシンとともに、27mg (収率: 33.2%) の標記の目的物が得られる。淡黄白色針晶、 $m.p. 261^\circ \sim (\text{dec.})$ [n -ヘキサン–クロロホルム]

NMR (in CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$), 1.49 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$), 1.97 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$), 3.24 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$), 4.30 (3H, s), 5.27 (2H, s), 5.25 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$), 5.70 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 3\text{Hz}$), 7.47 (1H, d \times d, $J = 9\text{Hz}$, 3Hz), 7.72 (1H, s), 8.53 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$)

MS: m/e : 406 (M^+) ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 = 406$ として)

実施例 6-1

7-プロピルカンブトテシン 1-オキシドの合

成

7-プロピルカンブトテシン (390mg, 1mmol) を酢酸 (55ml) に溶解し、これに、30%–過酸化水素 (3ml, 0.0294mol) を加え、65–70°Cで4時間、攪拌する。反応混合物を減圧で約10ml容量になるまで濃縮し、氷水 (250ml) で希釈し、析出する黄橙色の針晶を濾取し、減圧下に60°Cで6時間、乾燥すると、7-プロピルカンブトテシン 1-オキシド 278mg (収率: 68.4%) が得られる。 $m.p. 238^\circ \sim (\text{dec.})$, MS: m/e : 406 (M^+) ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 = 406$ として)

実施例 6-2

10-ヒドロキシー 7-プロピルカンブトテシンの合成

7-プロピルカンブトテシン 1-オキシド (200mg, 0.493mmol) をジオキサン (60ml)–アセトニトリル (20ml)–水 (5ml) に溶解し、これに、濃硫酸 (100 μl) を加え、30分間光照射する。反応混合物を減圧で濃縮し、水 (100ml) で希釈する。不溶物を濾取し、乾燥し、シリカゲル・カラムクロマトグラフィー (2%–メタノール–クロロホルム) により精製すると7-プロピルカンブトテシン 11mgとともに標記の目的物 (121mg, 収率60.5%) が得られる。

淡黄白色針晶、 $m.p. 237^\circ \sim (\text{dec.})$ [トルエン]
NMR (in $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.89 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$), 1.06 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$), 1.60–1.90 (5H, m), 3.00 (2H, t, $J = 7\text{Hz}$), 5.24 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.24 (1H, s, D_2O -exchangeable), 7.35 (1H, s), 7.30 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$)

MS: m/e : 406 (M^+) ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 = 406$ として)

実施例 7-1

7-ベンジルカンブトテシン 1-オキシドの合成

7-ベンジルカンブトテシン (250mg, 0.570mmol) を酢酸 (50ml) に溶解し、これに、30%–過酸化水素 (2ml, 0.0196mol) を加え、65–70°Cで3時間攪拌する。反応混合物を減圧下に約10ml容量になるまで濃縮し、次いで氷水 (250ml) で希釈する。これを12時間室温で放置した後、析出した黄橙色の針晶を濾取し、減圧下に60°Cで6時間乾燥すると、7-ベンジルカンブトテシン 1

ーオキシド 164mg (収率: 63.5%) が得られる。
m.p. 220° ~ (dec.)

NMR (in CDCl₃): 1.09 (3H, t, J = 7.5Hz),
1.87 (2H, q, J = 7.5Hz), 4.48 (2H, s),
5.16 (2H, s), 5.20 (1H, d, J = 16Hz),
5.64 (1H, s, J = 16Hz), 7.05-8.12 (8H,
m), 8.32 (1H, s), 8.80 (1H, m)。

MS: m/e 457 (M⁺) (C₂₇H₂₂N₂O₅ = 454とし
て)

実施例 7-2

10-アセトキシ-7-ベンジルカンブトテシンの
合成

7-ベンジルカンブトテシン 1-オキシド
(100mg, 0.22mmol) を酢酸 (100ml) に溶解し、
1時間光照射する。反応混合物を減圧下に乾固
し、シリカゲル (5g) で脱色した後高速液体ク
ロマトグラフィ (RiChrosorb SI-60カラム、4
%-アセトン-クロロホルム) により精製する
と、7-ベンジルカンブトテシン 14mg とともに
標記の目的物 28mg (収率: 29.9%) が得られる。
このものを n-ヘキサノール-クロロホルムより再結
晶すると淡黄白色の針晶となる。

m.p. 226° ~ (dec.)。

NMR (in CDCl₃) δ: 1.03 (3H, t, J = 7.3
Hz), 1.85 (2H, q, J = 7.3Hz), 2.37 (3H, s),
4.52 (2H, s), 5.11 (2H, s), 5.26
(1H, d, J = 16Hz), 5.73 (1H, d, J = 16
Hz), 7.10 (5H, m), 7.53 (1H, d × d, J
= 9 Hz, 3 Hz), 7.65 (1H, s), 7.89 (1H,
d, J = 3 Hz), 8.27 (1H, d, J = 9 Hz)

MS: m/e 496 (M⁺) (C₂₃H₂₄N₂O₆ = 496とし
て)

実施例 8-1

7-アセトキシメチルカンブトテシン 1-オキ
シドの合成

7-アセトキシメチルカンブトテシン (1.0
g, 2.38mmol) を酢酸 (150ml) に溶解し、これ
に、30%-過酸化水素 (10ml, 0.0981mol) を加
え、65~70°C で3.5時間攪拌する。反応混合物を
減圧で、約50mlまで濃縮し、氷水 (350ml) で希
釈し、クロロホルム (300ml × 3) で抽出する。
クロロホルム層を7%-炭酸水素ナトリウム水溶
液で洗い、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、減
圧で乾固し、残留物をクロロホルム-n-ヘキサ

ンにより再沈澱させることにより精製すると7-
アセトキシメチルカンブトテシン 1-オキシド
679mg (収率: 65.9%) が黄色の針晶として得ら
れる。

5 m.p. 250° ~ (dec.)

NMR (in DMSO-d₆): 0.87 (3H, t, J = 7
Hz), 1.83 (2H, q, J = 7 Hz), 2.05 (3H,
s), 5.42 (4H, br s), 5.61 (2H, s), 6.42
(1H, s, D₂O-exchangeable), 7.80 (2H,
m), 7.91 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.63
(1H, m),

10 MS: m/e 436 (M⁺) (C₂₃H₂₀N₂O₇ = 436とし
て)

実施例 8-2

7-アセトキシメチル-10-ヒドロキシカンブ
トテシンの合成

7-アセトキシメチルカンブトテシン 1-オキ
シド (75mg, 0.172mmol) をジオキサン (40ml)
-アセトニトリル (50ml)-水 (10ml) に溶解
し、これに、濃硫酸 (0.1ml) を加え、45分間光
照射する。反応混合物を減圧で約半量に濃縮し、
水 (100ml) で希釈し、クロロホルム (200ml ×
2) で抽出する。クロロホルム層を硫酸マグネシ
ウムで乾燥し、n-ヘキサノールで乾固し、残留物を
シリカゲル・カラム・クロマトグラフィ- (2%-
メタノール-クロロホルム) により分離すると
7-アセトキシメチルカンブトテシン (22mg) と
ともに標記の化合物 24mg (収率: 32%) が得られ
る。

30 淡黄白色針晶, m.p. 257° (dec.) (n-ヘキサ
ノール-クロロホルム)

NMR (in DMSO-d₆) δ: 0.98 (3H, t, J =
7 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7 Hz), 1.90
(2H, q, J = 7 Hz), 3.08 (2H, q, J = 7
Hz), 5.17 (2H, s), 5.23 (2H, s), 5.54
(2H, s), 6.34 (1H, br, D₂O-exchangeable),
7.34 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 9 Hz)

35 MS: m/e 436 (M⁺) (C₂₃H₂₀N₂O₇ = 436とし
て)

実施例 9-1

7-ヒドロキシメチルカンブトテシン 1-オキ
シドの合成

7-ヒドロキシメチルカンブトテシン (300

13

mg、0.794mmol)を氷酢酸(70ml)に懸濁し、これに、30%過酸化水素(30ml)を加え、70~80°Cで1時間攪拌する。これに、30%過酸化水素(20ml)を追加し、更に70~80°Cで1.5時間攪拌を続ける。反応混合物を40ml容量になるまで、減圧で濃縮し、氷水(60ml)を加え12時間放置する。析出した黄色結晶を濾取し、減圧下で乾燥すると、標記化合物142mg(収率:45.4%)が黄色針晶として得られる。

m.p.255-260°C(dec.)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400、2940、1755、1650、1600、

1460、1160、1100、765

実施例 9-2

7-ヒドロキシメチル-10-ヒドロキシカンブ

14

トテシンの合成

7-ヒドロキシメチルカンブトテシン1-オキシド(50mg、0.127mmol)をジオキサン(40ml)、アセトニトリル(40ml)、及び水(10ml)の混合溶媒に溶解し、これに、濃硫酸(3滴)を加え、10分間光照射する。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物に水(20ml)を加え不溶物を濾取乾燥すると、40mg(80%)の標記化合物が得られる。これをシリカゲルクロマトグラフィーにより

10 精製した。

m.p.260-263°C(dec.)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400、2980、1735、1650、1590、

1240、1160、1100、800、775